



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
LA EXPOSICIÓN TEMPRANA COMO
PREVENCIÓN DE LAS ALERGIAS

Autor: David Núñez O'Sullivan

Tutor: Luis Migel Bedoya del Olmo

Convocatoria:Junio2017

1.Resumen

Historicamente se consideraba que la exposición temprana a los alérgenos era un factor de riesgo a la hora de desarrollar hipersensibilidad. Pero en los últimos años ha ido cobrando relevancia la teoría contraria, es decir que esa exposición es un factor protector.

En este trabajo nos centraremos en hablar de dos tipos de exposición. En primer lugar la exposición del sujeto a su microbiota intestinal en sus primeros años de vida, y gracias a los resultados de los estudios analizados podemos afirmar que el tipo de microbiota del sujeto supone un factor importante a la hora de sufrir enfermedades alérgicas. En segundo lugar hablaremos de como la exposición al alérgeno, en los tratamientos de inmunoterapia oral, son una alternativa que puede ayudar a estos pacientes en el control de su enfermedad.

Con estos resultados se abren nuevas vías de investigación para ayudarnos a conocer y tratar mejor las enfermedades alérgicas, un grupo de enfermedades que afectan a un importante porcentaje de la población.

2.Introducción y antecedentes

a) Hipersensibilidad

La hipersensibilidad se debe a una exacerbación del sistema inmune, que se activa para combatir antígenos que no nos son dañinos y que en condiciones normales no deberían de producir una respuesta por parte de nuestro sistema inmune. Esta activación anómala del sistema inmune conlleva muchas veces a síntomas y daños tisulares en el organismo del propio paciente.

En el caso de las alergias, que son una reacción de hipersensibilidad, no hablamos de antígenos como tal sino de alérgenos. Los alérgenos son antígenos que no tienen por si mismos capacidad inmunogénica, sino que dependen de que el individuo tenga sensibilidad frente al alérgeno en cuestión. [1]

b) Sensibilización

A continuación vamos a describir como se produce el proceso de sensibilización a un alérgeno y la posterior reacción alérgica. Entramos en contacto con el alérgeno cuando penetra en nuestro organismo bien sea al respirar, mediante alimentos o bebida, por contacto con la piel, por una picadura...

A continuación las células presentadoras de antígenos del sistema inmune lo degradan y exhiben sus fragmentos a linfocitos T CD4+. El papel de la célula presentadora de antígenos es vital a la hora de la diferenciación del linfocito T CD4+ a un perfil Th1, Th2 o Th17. En el caso del perfil Th2, éste el que se activa frente a parásitos helmintos y también en los cuadros de hipersensibilidad. La IL-4 parece ser la citoquina fundamental a la hora de mediar la inducción a este perfil Th2. No se tiene claro que tipo celular es el productor de esta citoquina, se cree que puede variar con el tipo de alérgeno y su vía de entrada, se señala a basófilos, mastocitos o células NKT como posibles responsables. [1]

Posteriormente son estos linfocitos T CD4+ activados son los encargados de producir que los linfocitos B maduren, mediante la liberación de IL-4, y se conviertan en células plasmáticas capaces de producir anticuerpos. El tipo de anticuerpo que media las reacciones de hipersensibilidad es la IgE. Estos anticuerpos específicos creados por las células plasmáticas poseen a grandes rasgos dos regiones; la región variable (o región V) y la región constante (o región Fc). El extremo de la fracción constante se une a los mastocitos mientras que la fracción variable queda libre, expuesta al exterior del mastocito y lista para unirse al alérgeno. Todo este proceso se conoce como sensibilización, y se puede producir cuando una persona se enfrenta por primera vez a un alérgeno. [1]

Tras la sensibilización, cuando volvemos a vernos expuestos al alérgeno, la IgE del mastocito capta el alérgeno y se estimula la liberación de gránulos de histamina y otras moléculas proinflamatorias (como leucotrienos, serotonina...). Como resultados se produce una dilatación de los vasos sanguíneos y un aumento de la permeabilidad capilar. En el caso de un alérgeno que penetre vía respiratoria el sujeto va a tener los síntomas característicos de una rinitis alérgica, como mocos, picor, estornudos y malestar general.

c) Enfermedades alérgicas

Son un grupo de enfermedades cuyo factor común es que están mediadas por mecanismo de hipersensibilidad de tipo I, también denominada hipersensibilidad mediada por IgE. Tenemos:

-Asma alérgica, se caracteriza por una inflamación crónica de las vías aéreas que cursa con sibilancias, tos y dificultad para respirar. Lo complicado del asma es diferenciar las distintas patologías que engloba, ya que se originan por distintos agentes etiológicos. Existen también por ejemplo el asma asociada al tabaco o al ejercicio físico. [2]

-Dermatitis atópica, inflamación crónica y recidivante de la piel, que cursa con erupciones, sequedad, descamación y formación de costras. Se cree que junto al mecanismo de la hipersensibilidad el sujeto debe tener alguna alteración en su epidermis para tener síntomas.

-Rinitis alérgica, caracterizada por prurito, rinorrea, congestión nasal y paroxismos de estornudos. La mucosa nasal se encuentra inflamada, en los casos más graves puede aparecer incluso azulada por la congestión venosa.

-Anafilaxia, es una reacción sistémica y grave. Se debe a la liberación de grandes cantidades de histaminas y otras moléculas por parte de basófilos y mastocitos. Los principales órganos diana de esta reacción son la piel, vías respiratorias y tubo digestivo. La manifestación más grave es el shock anafiláctico, se caracteriza por una gran extravasación de líquido vascular y una pronunciada hipotensión. Si no se trata puede conducir a la muerte del paciente. [2]

d) Alérgenos

Como regla general tener en cuenta que los alérgenos suelen tener estructura proteica, bajo peso molecular y suelen tener actividad enzimática, (casi siempre proteolítica) lo que facilita su paso a través de las mucosas. Además poseen alta solubilidad, alta estabilidad y en algunos casos actúan como haptenos, es decir, se unen a proteínas del huésped para adquirir inmunogenicidad. Algunos de los alérgenos más comunes a reseñar son los siguientes:

-**Polen**, son los gametofitos masculinos inmaduros que forman las plantas angiospermas y gimnospermas. Algunos de los principales causantes son la familia de las gramíneas (familia Poaceae) o el olivo, *Olea europaea*. En la familia de las gramíneas tenemos *Phleum pratense* (posee una alta variedad de nombres comunes, como hierba de Timoteo) con los alérgenos Phl p1 y p5. Dan lugar a alergias estacionales ya que solo se producen en primavera cuando tiene lugar el ciclo sexual de las plantas. [3]

-**Alimentos**, vamos a destacar los siguientes:

-Leche de vaca, la alergia se debe principalmente a la β -lactoglobulina, una proteína que no está en la leche humana y por tanto a nuestro organismo puede resultarle extraña.

-Huevo, se deben a proteínas como el ovomucoide, la ovoalbúmina...

-Frutos secos, el más importante es el cacahuete, donde el alérgeno principal es una familia de proteínas llamadas arachinas. Los alérgenos se denominan Ara h1, h2 y h3.[3]

-Por último mencionamos las alergias al pescado, los pescados más problemáticos son los llamados pescados blancos, son aquellos cuyo contenido graso no supera el 2% de su peso, como ejemplo tenemos la merluza o el gallo. El principal alérgeno de estos alimentos son las parvoalbúminas, una familia de proteínas. En los pescados es importante diferenciar las verdaderas alergias de las pseudoalergias, las pseudoalergias se deben a la histamina presente en el propio pescado que nos provoca síntomas de alergia pero no hay activación del sistema inmune tal y como hemos visto en la sensibilización. [3]

-**Ácaros**, las especies causantes son *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*. Los alérgenos más importantes son las proteína Der p2 y Der f1, esta segunda está presente en las excretas del ácaro.[3]

-**Animales** de compañía, se deben a proteínas del epitelio de perros (*Canis lupus*), gatos (*Felis silvestris*) como la Fel d1 y caballos (*Equus ferus*).[3]

Históricamente la ciencia ha considerado que la exposición a los alérgenos en edades tempranas se correlacionaba con un aumento de las alergias hacia esos productos. Por poner un ejemplo, se creía que si a un bebé tras la época de la lactancia se le introducían en su dieta alimentos como pescados blancos o frutos secos, en vez de alimentos menos alergénicos, se aumentaba la probabilidad de que desarrollara alergia hacia estos alimentos. [3]

e) Microbiota

Además en el trabajo no solo vamos a hablar de la exposición a alérgenos, sino que también vamos a considerar la exposición de los sujetos en su edad temprana (primeros años de vida) a su microbiota propia, concretamente la microbiota intestinal. Para ello es importante saber que se considera microbiota al conjunto de microorganismos que habitan en nuestro cuerpo. Desde hace ya unos años se sabe que la microbiota que posee un individuo va a condicionar de manera importante el desarrollo de su sistema inmune y el de su sistema digestivo. Es importante hacer aquí hincapié en que esta microbiota intestinal está formada mayormente por bacterias comensales. Este término hace referencia a que son bacterias que no son producen daño, y que además cumplen funciones que nos resultan beneficiosas como:

-La fermentación de la fibra que ingerimos con los alimentos, transformándola en azúcares y ácidos grasos de cadena corta que podemos aprovechar.

-La competencia con microorganismos patógenos, impiden el desarrollo de especies que nos resultarían lesivas.

-Tienen una participación muy importante en el metabolismo y recirculación de los ácidos biliares.

-Regula el desarrollo de sistema inmune, y es este aspecto en el que más nos vamos a detener en este trabajo.

En un individuo sano la vertiente bacteriana de la microbiota está mayormente compuesto por cuatro phyla. A saber, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria. [5] (Ver figura 1)

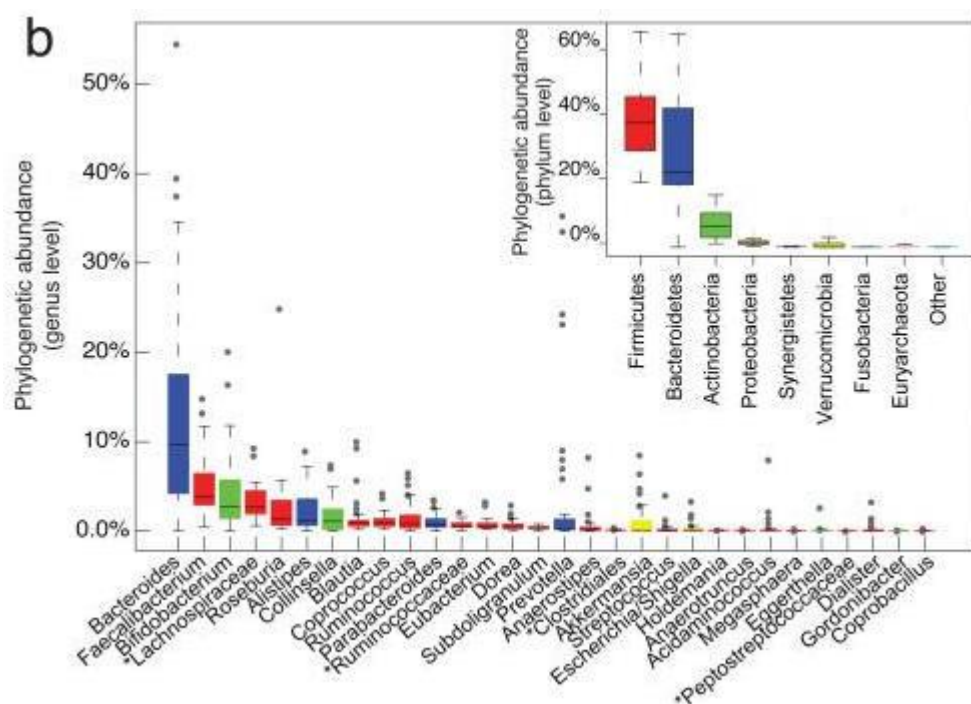


Figura 1: Apreciamos las proporciones de distintos phyla bacterianos. Arumugam et al. “Enterotypes of the Human Gut Microbiome.” Nature 473.7346 (2011): 174–180.

En la microbiota intestinal destacamos Bacteroidetes y Firmicutes, una característica común a ambos grupos es que están compuestos por bacterias que son anaerobias estrictas. Pese a estas afirmaciones no podemos olvidar que la variabilidad de la microbiota entre individuos es un hecho y una de las claves de este trabajo. Este estudio [5] concluyó que a grandes rasgos existen 3 enterotipos de microbiota intestinal. Estos enterotipos mostraban respectivamente mayor proporción de Bacteroides, Prevotella y Ruminococcus. Como las distintas bacterias prefieren unas u otras rutas metabólicas el resultado es que parecía haber una asociación entre la dieta del sujeto y su enterotipo. Por ejemplo, el enterotipo más común, el tercero, caracterizado por Ruminococcus, tiene un gran aprovechamiento de azúcares simples gracias

a sus transportadores de membrana. A continuación vemos una figura comparativa de los tres enterotipos. [5]

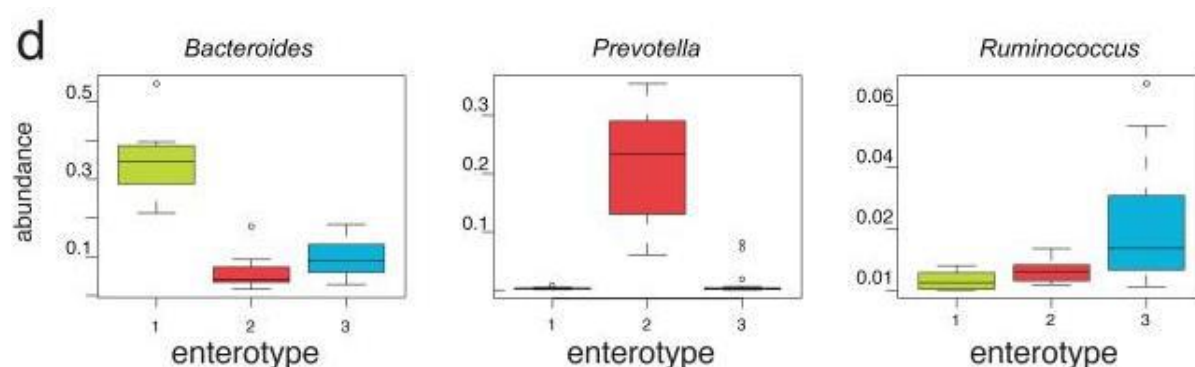


Figura 2: Representación del género predominante en cada enterotipo. Arumugam *et al.* "Enterotypes of the Human Gut Microbiome." *Nature* 473.7346 (2011): 174–180.

f) Epidemiología

Para entender la importancia del estudio de estas enfermedades y los mecanismos que las provocan hay que hacer referencia a la epidemiología de estas patologías. En el caso del asma se estima que afecta a unos 300 millones de personas en todo el planeta.[2] Y además se calcula que hay un aumento en su prevalencia de entre el 0,5% y 1% cada año.[1] Mencionar también que afecta más a los países desarrollados. La teoría más aceptada es que en los países desarrollados la gente no tiene apenas contacto con parásitos intestinales, en concreto helmintos, que son los organismos frente a los cuales debería responder el perfil Th2 y la IgE. Y como esa parte del sistema inmune no encuentra aquello contra lo que debería actuar no se desarrolla correctamente y encuentra en los alérgenos a su nuevo objetivo.

Aunque en este trabajo trataremos la relación entre hipersensibilidad y exposición no podemos obviar la fuerte implicación que tiene la genética en este tipo de patologías. Se sabe que si uno de los padres es atópico (es decir, tiene predisposición a formar IgE contra alérgenos ambientales inocuos) los hijos tendrán una probabilidad de en torno al 60% de ser atópicos. Si ambos padres sufren esta condición la posibilidad de que los hijos sean atópicos sube hasta el 80%. [1]

Respecto a la dermatitis atópica, una patología muy molesta por su tendencia a las recidivas y los síntomas dérmicos, se estima que el 15% de la población lo va a sufrir alguna vez a lo largo de su vida. Mucha de esta gente lo sufre de niño (3 años) y desaparece antes de la

pubertad. Solo 1 de cada 5 niños que han sufrido dermatitis cronicarían la enfermedad y la poseerán de adultos.

g) Nuevas posibilidades

Una de las partes más interesante en el campo de las alergias es que el conocimiento que hemos adquirido en los últimos años sobre ellas nos permite pensar y desarrollar nuevos tratamientos que combatan y prevengan la enfermedad, mejorando así la calidad de vida del paciente. Los tratamientos inmunomoduladores orales en los que se expone al paciente a dosis crecientes del alérgeno son relativamente novedosos y cada vez se están probando con nuevas formulaciones que están obteniendo mejores resultados. También desde hace apenas unos años se sabe de la influencia de la microbiota en estas patologías lo que abre la puerta a posibles tratamientos con probióticos que impidan el desarrollo de las mismas. Las nuevas teorías, también muy recientes, sobre como introducir nuevos alimentos en la dieta del bebé tras la lactancia nos podrían mostrar el camino a evitar que muchos de estos desarrollen hipersensibilidad cuando crezcan.

Por último mencionar el Omalizumab, un fármaco ya desarrollado para combatir el asma cuyo mecanismo de acción es unirse a la IgE para impedir que lleve a cabo su función, es un anticuerpo anti-IgE. Es un medicamento, nombre comercial Xolair, que ya está aprobado y comercializado en España.

3.OBJETIVOS

Con este trabajo queremos reseñar que existen las suficientes evidencias científicas para asegurar que la pre-exposición a los alérgenos cuando se es joven constituye un factor protector para el desarrollo de alergias en posteriores etapas la vida del individuo. Para ello analizaremos tanto alérgenos alimenticios, como la relación entre microbiota y alergias. Que son algunos de los campos que a día de hoy se han estudiado lo suficiente como para tener evidencias sólidas.

4.MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización del trabajo se han consultado diversas fuentes que detallamos a continuación. Para el apartado de introducción y antecedentes se utilizaron mayormente libros consultados en la biblioteca de farmacia de la UCM. Para la localización de artículos se utilizaron las bases de datos PubMed y UpToDate. Por último también utilizamos

ScienceDirect para localizar publicaciones de revistas que nos fuesen útiles para el trabajo, se vieron las siguientes revistas:

- Journal of Allergy
- Annals of Allergy, Asthma & Immunology
- Trends in Immunology

Para las búsquedas online recurrimos a términos como: “allergy”, “allergy epidemiology”, “allergic diseases”, “exposition to allergens”, “anti-IgE therapy” , “Gut microbiote and allergy” y “new allergy treatments”.

Tras la localización de más de una docena de artículos útiles se recurrió a la selección de aquellos de mayor relevancia en los que concretar el trabajo. Hemos buscado que los artículos hablen sobre distintas vertientes de la alergia para así intentar obtener una visión más global.

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Microbiota y alergias

El primer tema a revisar es sobre la influencia de la microbiota en el desarrollo de hipersensibilidad. En el estudio se realizó un análisis inicial de las heces, el método de análisis que se usó fue la secuenciación del 16S rRNA. En la cohorte de neonatos, con una muestra de 130 individuos, predominan las bifidobacteriaceas, enterobacteriaceas, malasseziales y saccharomycetales (donde están incluidos Sachharomyces y Candida)[6]. En la cohorte de los infantes (edad en torno a 6 meses), con una muestra de 168 individuos, se veía una disminución de bifidobacterias y enterobacterias, a la vez que había un aumento de sacaromicetales, mencionar que este grupo de hongos es el predominante en individuos sanos.[6] La primera conclusión que se saca de aquí es la co-evolución entre los distintos microorganismos de la microbiota a lo largo del primer año de vida, si unos aumentan es a expensas de ocupar el nicho ecológico de otros.

Tras el análisis inicial se formaron 3 grupos según la composición de la microbiota intestinal, a continuación resaltamos las diferencias entre los 3 grupos:

- Grupo 1: Predominan las bifidobacterias.
- Grupo 2: Predominan las Lachnospiráceas.
- Grupo 3: Tienen un porcentaje significativamente menor de bifidobacterias, Lactobacillus spp, Faecalibacterium spp, Akkermania spp y Malassezia spp, recordemos que se considera

que *Malassezia* es uno de taxones de hongos predominantes en individuos sanos. Y tienen aumentado los valores de *Rhodotorula* y *Candida*, otros dos taxones de hongos.

Esta reducción que posee el grupo 3 en la cantidad y variedad de bacterias y el aumento de hongos, levaduras concretamente, ya se había correlacionado con anterioridad con un aumento de hipersensibilidad en otro de los pocos estudios ya concluidos que se han hecho sobre este tema.[7]

Una vez identificadas estas principales diferencias seguimos con el análisis de los datos, tras el tratamiento estadístico se halló que el grupo 3 tenía un mayor riesgo relativo de sufrir hipersensibilidad a los 2 años de edad. RR=2,94 frente al grupo 1 y RR=2,06 frente al grupo 2. Y la evidencia es aún más alta respecto al desarrollo de un cuadro de asma diagnosticado a los 4 años de edad ya que el grupo 3 presentaba un mucho mayor riesgo relativo frente a los otros dos grupos, RR= 2,95 frente al grupo 1 y RR=3,36 frente al grupo 2. [6] (ver tabla 1)

Grupos				RR (95% intervalo de confianza)			
NGM1 (n = 70)		NGM2 (n = 49)	NGM3 (n = 11)	NGM2 versus NGM1	NGM3 versus NGM1	NGM3 versus NGM2	Valor P
Atopía (PM)	13 (18.6%)	13 (26.5%)	6 (54.5%)	1.43 (0.73–2.81)	2.94 (1.42–6.09)	2.06 (1.01–4.19)	0.034
Diagnóstico de asma	8 (13.6%)	5 (11.9%)	4 (40.0%)	0.87 (0.31–2.50) P = 0.81	2.95 (1.09–7.98) P = 0.033	3.36 (1.10–10.3) P = 0.034	0.13
Atopía (IgE > 0.35 IU ml ⁻¹)	29 (41.4%)	25 (51%)	7 (63.6%)	1.23 (0.83–1.82) P = 0.30	1.54 (0.91–2.60) P = 0.11	1.25 (0.74–2.11) P = 0.41	0.30

Tabla 1: En ella se ve como los distintos grupos presentan mayor o menor probabilidad de sufrir asma. [6] Kei E Fujimura et al. “ Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation” Nature medicine 2016

Es importante mencionar que se tuvo en cuenta factores que podían afectar al desarrollo de hipersensibilidad más allá de la microbiota, como época del año en que nació el bebé, si tuvo lactancia con leche materna o con leche artificial y el género del bebé entre otros factores. E incluso realizando los ajustes necesarios los datos seguían siendo significativamente

estadísticos, lo que demostraba que el causante de que nuestro grupo 3 tuviera mayor propensión a desarrollar hipersensibilidad se debía a su microbiota intestinal.

Ahora queda dilucidar el mecanismo que relacione ambos hechos. Ello consiste en que la microbiota del grupo 3 produce una disfunción metabólica del intestino, especialmente en lo referente a lípidos, aminoácidos y xenobióticos. Lo que resulta en que cada uno de los grupos presenta unas heces enriquecidas en unos u otros metabolitos. Los grupos 1 y 2 presentaban mayor concentración de los siguientes compuestos:

- Ácidos grasos polinsaturados con función antiinflamatoria como el ácido docosapentaenoico y el ácido dihomo-gamma-linolénico.

- Oligosacáridos de la leche materna que se sabe tienen un papel importante en el desarrollo de la microbiota, como la 3-fucosillactosa y la lacto-N-fucosil-pentosa. [6]

En cambio las heces del grupo 3 estaban enriquecidas en los siguientes metabolitos:

- 8-hidroxi octanoato de metilo

- γ -tocoferol

- Sitosteroles

- 12-13 diHOME (o ácido 12,13-dihidroxi-9Z-octadecanoico) [6]

Por último se comprobó que los linfocitos T presentes en la materia fecal del grupo 3 presentaba un estadio mayor de diferenciación y eran productores de interleucina-4, un mediador pro-inflamatorio que está involucrado en el desarrollo de enfermedades debidas a la hipersensibilidad mediada por IgE. Estos descubrimientos tienen un interés enorme al poder abrir camino a nuevas posibles terapias que en este caso eviten que las nuevas generaciones desarrollen hipersensibilidad.

Este campo de investigación sobre la relación entre microbiota y desarrollo de enfermedades alérgicas está siendo muy estudiado en la actualidad. A ello contribuye sobre todo las recientes técnicas de identificación de microorganismos que no requieren de cultivo, hasta hace no mucho tiempo era muy complicado conseguir un análisis cualitativo y cuantitativo de la microbiota intestinal porque gran parte de ella está formada por organismos anaerobios estrictos.

Otro estudio dividió a los participantes en dos grupos según si sufrían o no eczema (una dermatitis alérgica). Y a continuación se realizó un análisis con la misma técnica del anterior estudio [6] para ver la composición de la microbiota intestinal de los sujetos del estudio. El grupo que no sufría la enfermedad presentaba mayor cantidad de los siguientes géneros:

-Bifidobacterium, Megasphaera, Haemophilus y Streptococcus. [8]

Mientras que los pacientes que si tenían eczema tenía en su microbiota intestinal mayor cantidad de otros géneros como:

-Shigella, Faecalibacterium, Clostridium, Veillonella y Lachnospiraceae. [8]

Algunos de los causantes a los que se señala son Akkermansia muciniphila, se piensa que puede reducir la integridad de la barrera intestinal y facilitar el proceso. Por el otro lado al presentar una menor cantidad de Streptococcus, en concreto *Streptococcus salivarius* que es conocido por sus propiedades antiinflamatorias, podría suponer la pérdida de un factor protector frente a estas patologías. [8] En la figura 3 de la siguiente página vemos la abundancia relativa de distintos phylum (círculo izquierdo) y de distintos géneros (círculo derecho), el círculo exterior corresponde a individuos sanos y el interior a aquellos con eczema. Este estudio no hacía especial mención a las levaduras.

También se ha estudiado la relación entre microbiota, artritis psoriásica y psoriasis.

Nuevamente con el análisis del 16S rRNA de las heces se encontraron variaciones cuantitativas importantes entre la microbiota de individuos sanos y de aquellos enfermos. Las muestras de los dos grupos con patologías mostraban menor cantidad de especies del género Coprococcus. Además aquellos con artritis psoriásica presentaban una disminución en la cantidad de Akkermansia y Ruminococcus.[9] En el estudio también se quiso encontrar la relación con el tipo de ácidos grasos contenidos en las heces. Los grupos de enfermos mostraron menores cantidades de ácido hexanoico y ácido heptanoico [9], esta disminución se usa como marcador de mayor probabilidad de inflamaciones a nivel intestinal. [10]

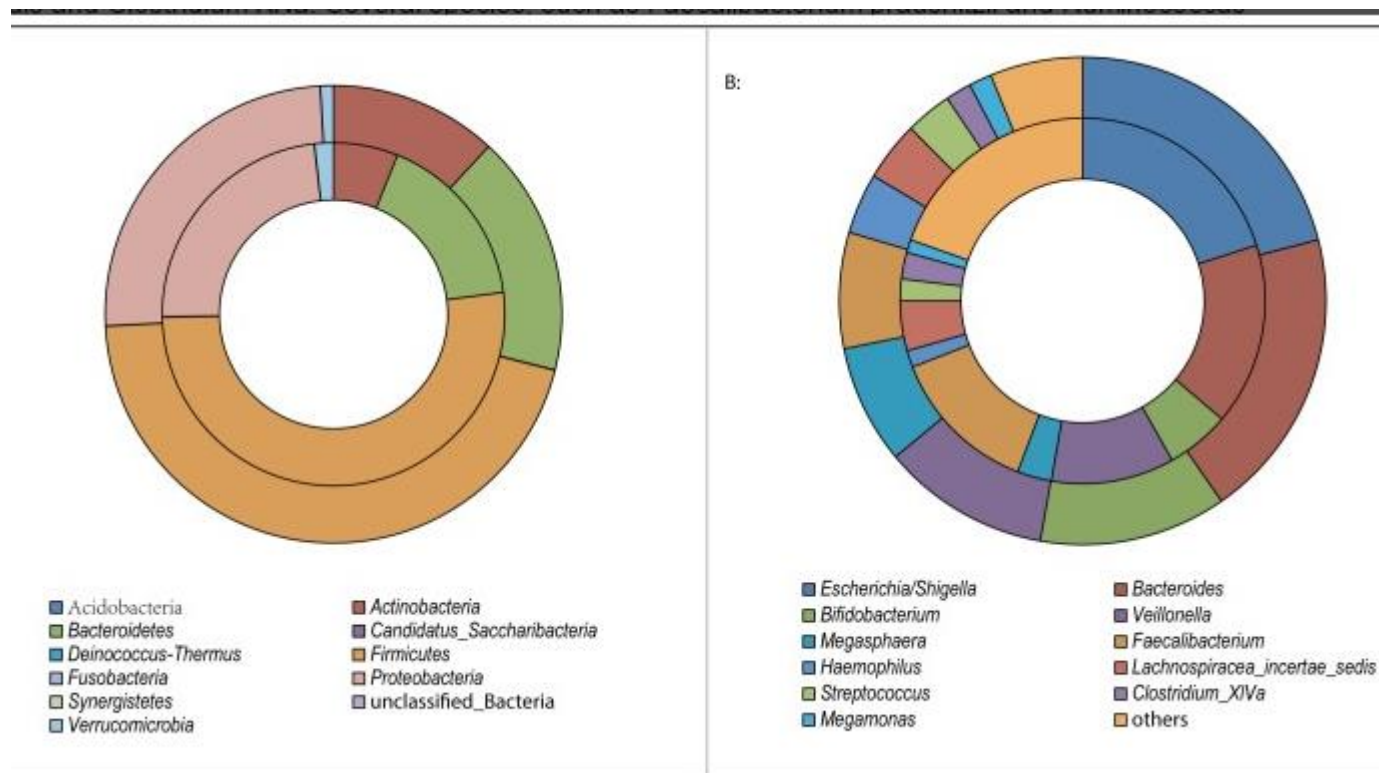


Figura 3: Representación gráfica de la cantidad relativa de microorganismos según phylum (izquierda) o género) derecha, entre individuos sanos (anillo exterior) y enfermos (anillo interior). [8] Huajun Zheng, et al. “Altered Gut Microbiota Composition Associated with Eczema in Infants” PLoS One. 2016;11

Inmunoterapia oral

Respecto a las alergias alimentarias también se están logrando avances prometedores. En concreto se están desarrollando nuevas terapias para gente que ya posee alergias, a continuación vamos a hablar de 2 nuevos fármacos en investigación cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida de gente alérgica al cacahuete. Ambos fármacos entraron en la fase III de desarrollo en 2016 y la idea detrás de su actuación es que una exposición leve pero constante en el tiempo frente a un alérgeno conlleva a una desensibilización frente al mismo. Es importante ponerse en situación con estos pacientes, la gran mayoría desarrollan síntomas con tan solo ingerir 50mg de cacahuete, lo que equivale a un quinto de un cacahuete. En muchos de estos casos la exposición al alérgeno puede provocar una reacción de anafilaxis que puede ser mortal. Y si tenemos en cuenta que existen estimaciones de más de 5 millones

de alérgicos al cacahuete constituyen un grupo de población muy grande al que hay que encontrar un tratamiento.

El primero de estos fármacos se conoce como AR101 es una formulación oral que lleva proteína de cacahuete. En la fase II del estudio se realizó un doble ciego comparando AR101 con un placebo, la gente asignada al fármaco empezó con una dosis de 3mg/día que se fue escalando hasta llegar a los 300mg/día a la semana 22. De los 29 pacientes asignados 6 dejaron el estudio por problemas gastrointestinales. Los 23 restantes cumplieron el objetivo primario de resistir la ingesta de 443mg de cacahuete. Al inicio del estudio estos pacientes eran reactivos a tan solo 100mg de cacahuete. Y más de la mitad, 18, no mostraban síntomas a la ingesta de 1.043mg (o cuatro cacahuetes). [11]

El otro fármaco se denomina Viaskin peanut y consiste en un parche dérmico que cede una pequeña cantidad de proteína de cacahuete a través de la piel de manera constante. Este fármaco en la fase II también realizó un estudio doble ciego frente a placebo, en este caso participaron 221 pacientes con parches de 3 dosis diferentes. El 50% de los pacientes con el parche de mayor dosis, 250 microgramos, fueron capaces de no mostrar síntomas frente a la ingesta de 1000mg de cacahuete. Y el dato es más significativo en niños, el 54% fueron capaces de tolerar los 1000mg de cacahuete. Tras los buenos datos se hizo un seguimiento en el tratamiento y supervisión de estos pacientes, y tras doce meses adicionales el 70% de los pacientes fueron capaces de cumplir el objetivo primario de resistir los 1000 mg de cacahuete. Un 80% en el caso de los niños. Además en el caso de los niños se aumentó su tolerancia de manera importante, el dato medio de la dosis que provocaba efectos adversos era de más de 1.800mg de cacahuete. [11]

Es importante mencionar que la desensibilización se pierde a las pocas semanas si se abandona el tratamiento, bien sea uno u otro. El parche dérmico ofrece la ventaja de no desencadenar síntomas gastrointestinales, que es uno de los mayores problemas del fármaco AR101. Por su parte AR101 tiene como ventaja que el efecto se produce con mayor rapidez, aun así el hecho de tener que acudir a hospital cada vez que se aumenta la dosis supone un problema de tiempo y esfuerzo para los posibles pacientes. Ahora mismo está en proceso la fase III del estudio que nos dará nuevos datos que nos ayuden a ver que alternativa farmacológica es superior. Estos estudios si siguen con su calendario de forma correcta deberían acabar en la segunda mitad de 2017.

Estudios de este tipo, donde se expone al paciente a aquello que es alérgico no están exentos de riesgo, existe la probabilidad de que al aumentar la dosis del fármaco el paciente sufra una reacción de anafilaxis por lo que estos estudios deben de hacer bajo una estricta supervisión, especialmente en el escalado de la dosis. Estos riesgos han hecho que parte de la comunidad científica tenga recelos a la hora de optar por este tipo de prácticas. Y además aún se están estudiando los mecanismos que provocan esta tolerancia ya que se sabe muy poco.

Otro estudio de inmunoterapia por vía oral, esta vez en ratones, se llevó a cabo sometiéndoles a la toma de un alérgeno. El alérgeno en concreto era el ovomucoide. En una primera fase del estudio se sensibilizó a los ratones al alérgeno y se les dividió en dos grupos. Uno de estos grupos (grupo A) tenía una dieta con un bajo porcentaje del alérgeno y el otro grupo (grupo B) no. Tras un tiempo se expuso a ambos grupos a concentraciones mayores del alérgeno. Por vía oral se comprobó que el grupo A desarrollaba menores síntomas orales y vasculares. [12] Cuando el alérgeno se introducía vía intraperitoneal ambos grupos mostraron síntomas similares, e incluso se comprobó que la concentración en plasma de IgA anti-ovomucoide del grupo A era muy superior a la del grupo B, lo que podría conllevar a mayores síntomas.[12] Los niveles de otras inmunoglobulinas como IgE, e IgG eran muy similares entre ambos grupos. Estos resultados sugieren que la inmunoterapia oral puede conducir a una cierta desensibilización, pero no conseguir una tolerancia frente al alérgeno.

Por último comentar un estudio que abre la vía a encontrar la relación entre alimentación del bebé y su probabilidad de desarrollar alergia. El estudio consistió en una revisión de distintos estudios. En estos estudios los participantes eran madres embarazadas, lactantes y niños hasta los dos años, el seguimiento realizado fue de entorno a un año, se quería ver como la dieta durante los mil primeros días de vida del niño podía afectar a la probabilidad de sufrir distintas enfermedades. Durante el embarazo y la lactancia se evaluaba la dieta de la madre ya que de ella dependía el bebé, tras el período de lactancia se evaluaba la dieta propia del niño. Se pudo concluir que aquellos niños que se habían visto expuestos una dieta mediterránea, bien a través de la madre durante el embarazo o lactancia, o bien tras el período de lactancia, tenían menor probabilidad de sufrir sensibilización a alérgenos, atopía, asma o rinitis alérgica.[13] Por contrapartida niños expuestos a una dieta rica en ácidos grasos sufrían con mayor probabilidad estas enfermedades. Además el estudio también señaló que no había pruebas de que exponer al niño a alimentos considerados tradicionalmente muy alergénicos provocase que el niño desarrollara alergia frente a esos alimentos. [13]

6.Conclusiones

Tras la revisión de los distintos artículos podemos llegar a las siguientes conclusiones:

-La composición de la microbiota afecta de manera sustancial a la probabilidad de que una persona sufra enfermedades alérgicas (aquellas mediadas por mecanismos de hipersensibilidad tipo I), se señala sobre todo a la composición de la microbiota en los primeros años de vida.

-Esta variación en la composición es de tipo cuantitativo y no cualitativo. Como los distintos estudios no coinciden en señalar a los causantes todavía se debe esperar para relacionar a distintos microorganismos como agentes etiológicos.

-El mecanismo por el cual distintas microbiotas pueden favorecer este hecho es porque dan lugar a un distinto aprovechamiento de los nutrientes que llegan al intestino. Especialmente en lo referente a xenobióticos, lípidos y aminoácidos. Esto a su vez produce que se dé una mayor activación de los LT y secreten mayores cantidades de IL-4, un importante mediador proinflamatorio que desencadenaría la activación de células plasmáticas productoras de IgE.

-La inmunoterapia oral es un posible tratamiento para aquellos pacientes con alergias alimentarias severas, ya que se consigue ampliar notablemente su tolerancia a una exposición accidental frente al alérgeno. Consiguiendo así que dicha exposición no resulte mortal. Pero es un tratamiento crónico, que deja de hacer efecto a las pocas semanas si se interrumpe y que no está exento de riesgos, como una posible reacción frente al fármaco.

-Por su parte el uso de parches dérmicos para tratar al paciente parece ser una alternativa con menos riesgos y mejor tolerada por el propio paciente.

-Este campo de investigación es en la actualidad todo un reto porque sabemos muy poco sobre los mecanismos que hacen que este tipo de inmunoterapia funcione.

7.Bibliografía

[1] Fainboim, Geffner et al. “Introducción a la inmunología humana” 6º edición Editorial Médica Panamericana 2011

[2] Jose Manuel Zubeldia, Mª Luisa Baeza et al. “Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA” 1º edición 2012

- [3] Dean D Metcalfe, Hugh A. Sampson, MD, Ronald. “Alergias alimentarias. Reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios.” 5º edición. Editorial Elsevier. 2015
- [4] Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L. Case “Introducción a la microbiología” 2º edición. Editorial Médica Panamericana, 2007
- [5] Arumugam et al. “Enterotypes of the Human Gut Microbiome.” Nature 473.7346 (2011): 174–180.
- [6] Kei E Fujimura, Alexandra R Sitarik, Suzanne Havstad, Din L Lin, Sophia Lvan, Douglas Fadrosh, et al. “ Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation” Nature medicine 2016
- [7] Arrieta, M.C. et al. “Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma.” Sci. Transl. Med. 7 (2015)
- [8] Huajun Zheng, et al. “Altered Gut Microbiota Composition Associated with Eczema in Infants” PLoS One. 2016;11
- [9] Scher JU et al. “Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease.” Arthritis Rheumatol. 2015 Jan;67(1):128-39.
- [10] De Preter et al. “Faecal metabolite profiling identifies medium-chain fatty acids as discriminating compounds in IBD.” Gut. 2015 Mar;64(3):447-58
- [11] Kingwell K. “Food allergy drugs step up to Phase III.” Nature Rev Drug Discov. 2016 Mar;15(3)
- [12] Maeta A, Sakamoto Y, Yuki S, Takahashi K. “Intake of Diet Including 1% Ovomucoid for 4 Weeks Induces Oral Desensitization in Ovomucoid-Specific Allergic Mouse Model.” J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2017;63(2):104-110.

[13] Verduci E, Martelli A, Miniello VL, Landi M, Mariani B, Brambilla M, Diaferio L, Peroni DG. "Nutrition in the first 1000 days and respiratory health: A descriptive review of the last five years' literature." Allergol Immunopathol (Madr). 2017